

Infezione da EBV

Mononucleosi infettiva

F. Bartalesi

Clinica di Malattie Infettive

AOU-Careggi

# Mononucleosi: cenni storici

**1910-20:** numerose osservazioni di casi di leucemia con apparente remissione spontanea, con un decorso clinico suggestivo per mononucleosi infettiva

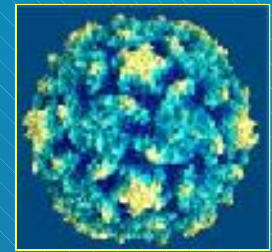
**1921:** Sprunt e Evans descrivono sei casi di febbre, linfadenopatia e prostrazione in giovani adulti sani, con presenza di linfocitosi “atipica”. Due anni dopo, Downey e McKinlay, descrivono altri casi, con una più accurata descrizione dei linfociti “atipici”, che diventano il primo marker di questa sindrome.

**1932:** Paul e Bunnell incontrarono occasionalmente agglutinine di globuli rossi di montone nel siero di pazienti con mononucleosi infettiva. Davidsohn, più tardi (1937) migliorò la specificità del test mediante previo assorbimento su rene di cavia e eritrociti di bue

# Mononucleosi: cenni storici

- 1964:** Epstein, Achong, e Barr scoprono il virus al microscopio elettronico in cellule in coltura prelevate da linfoma di Burkitt
- 1968:** EBV associato alla sindrome mononucleosica anticorpi eterofilo-positivi
- 1970:** EBV-DNA trovato in tessuto di pazienti con carcinoma nasofaringeo
- 1980-90:** scoperta associazione con linfomi non-Hodgkin, linfomi di Hodgkin, leucoplachia orale in soggetti con infezione da HIV

# EBV (Epstein-Barr virus)

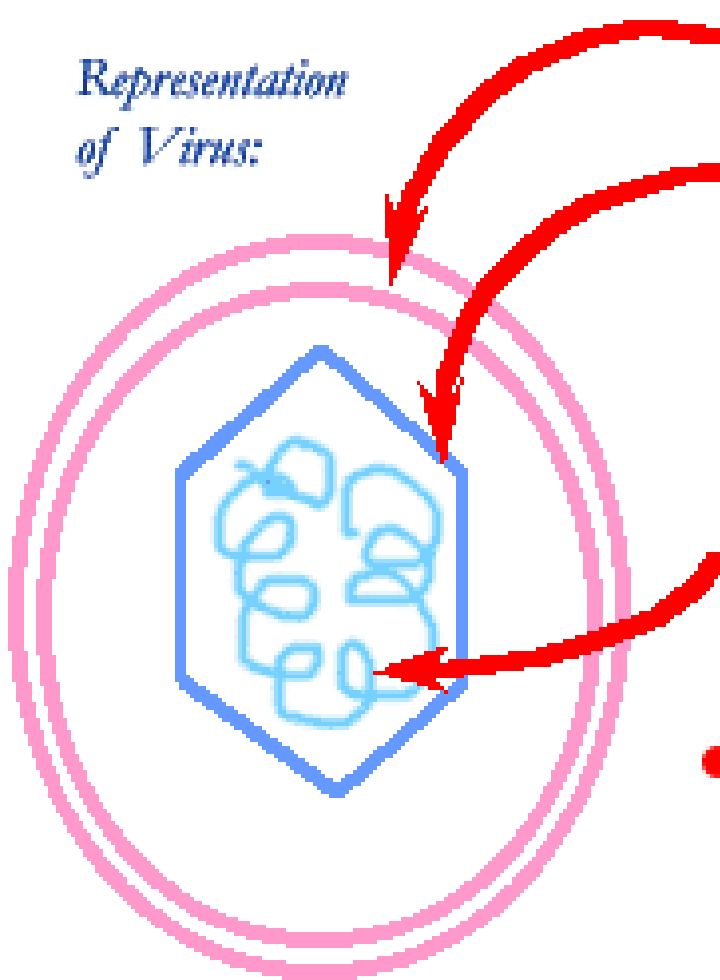


Microscopia elettronica di EBV

- **Virione del diametro di circa 200 nm (HHV-4)**
- **DNA a doppia elica che codifica per circa 100 proteine, circondato da involucro complesso (tre proteine glicosilate ed una non glicosilata)**
- **Glicoproteine (gp350) si lega al CD21 sui linfociti B (recettore del C3d)**
- **Due ceppi (1 e 2) (in base alla capacità trasformante e alle sequenze geniche)**
- **Alterazione del genoma virale nel DNA delle cellule ospiti (immortalizzazione o trasformazione)**
- **Coltivabile solo in linfociti (effetto immortalizzante) e cellule epiteliali nasofaringee (effetto litico)**

# STRUTTURA DI EBV

*Representation  
of Virus:*



## Envelope

Host cytoplasmic membrane with added viral antigens

## Capsid

Viral protein in polyhedral capsomere arrangement produced in cytoplasm of infected B cells; constitutes viral capsid antigen (VCA)

## Core

Double-stranded DNA replicated in host B cell nucleus; constitutes EB-nuclear antigen (EBNA)

## ● Early Antigen

Complex of two components (one in both nucleus and cytoplasm); (one only in cytoplasm)

# Serbatoio di EBV

➤ **L'uomo**

# Epidemiologia infezione da EBV

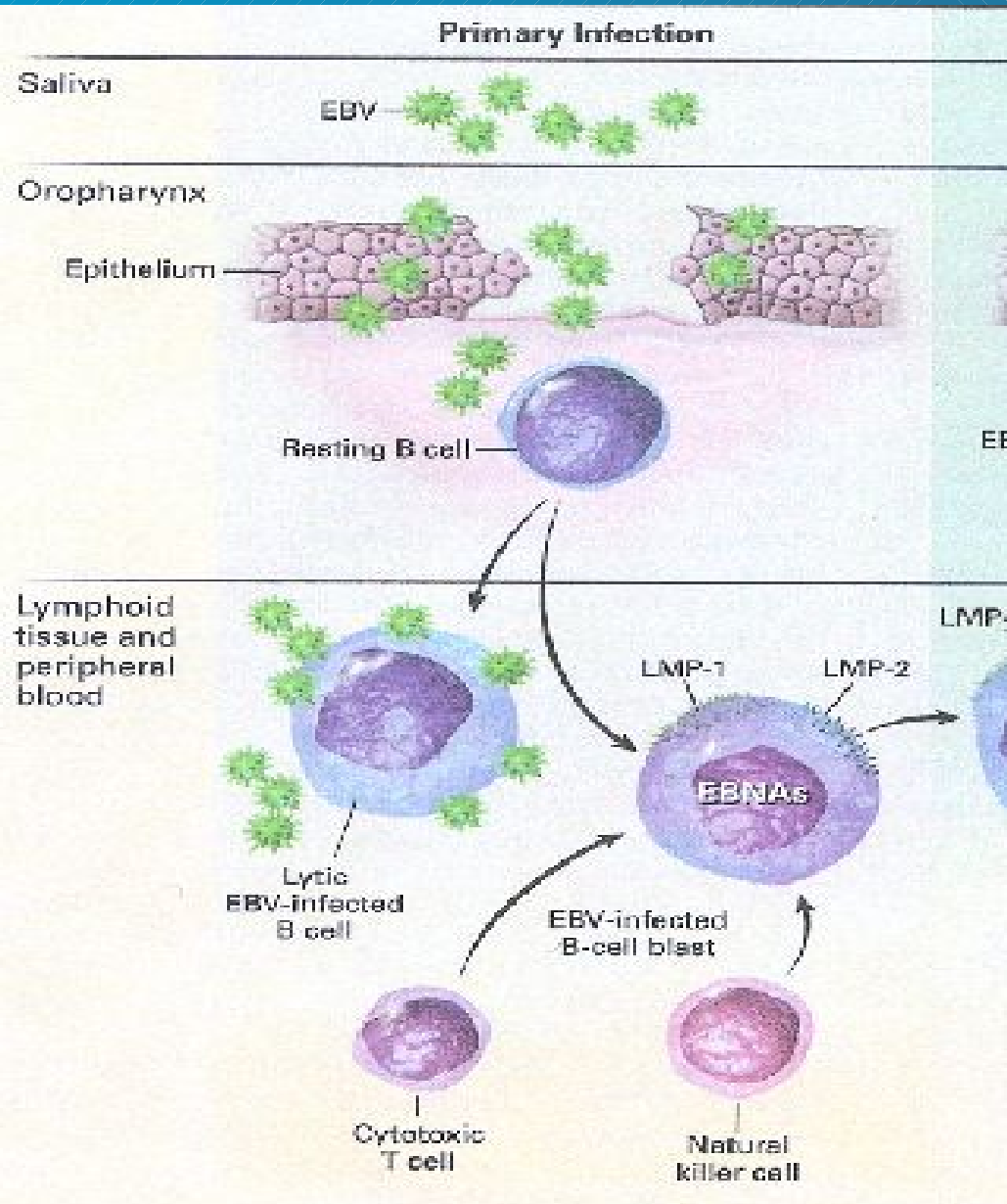
- **Infezione ubiquitaria**
- **In tutto il mondo, il 90-95% degli adulti è positivo**
- **Nei paesi industrializzati (50% entro i primi 5 anni) infezione tipica di adolescenza ed età giovane adulta, più frequentemente con manifestazione clinica**
- **Nei Paesi in via di Sviluppo: infezione precoce (90% entro i primi 5 anni ) e più spesso asintomatica**
- **Negli USA diversa incidenza in base alla razza (30 volte più frequente nei bianche vs neri: probabilmente dovuta a differenze socio-economiche)**

# **PATOGENESI**

- **Penetrazione nell'orofaringe**
- **Infezione di linfociti B e cellule epiteliali**
- **Replicazione (fase di incubazione) e disseminazione attraverso il SRE**
- **Interessamento di linfonodi, milza, fegato ed altri organi (cuore, reni, SNC)**



# Model of Epstein –Barr Virus (EBV) Infection in Humans

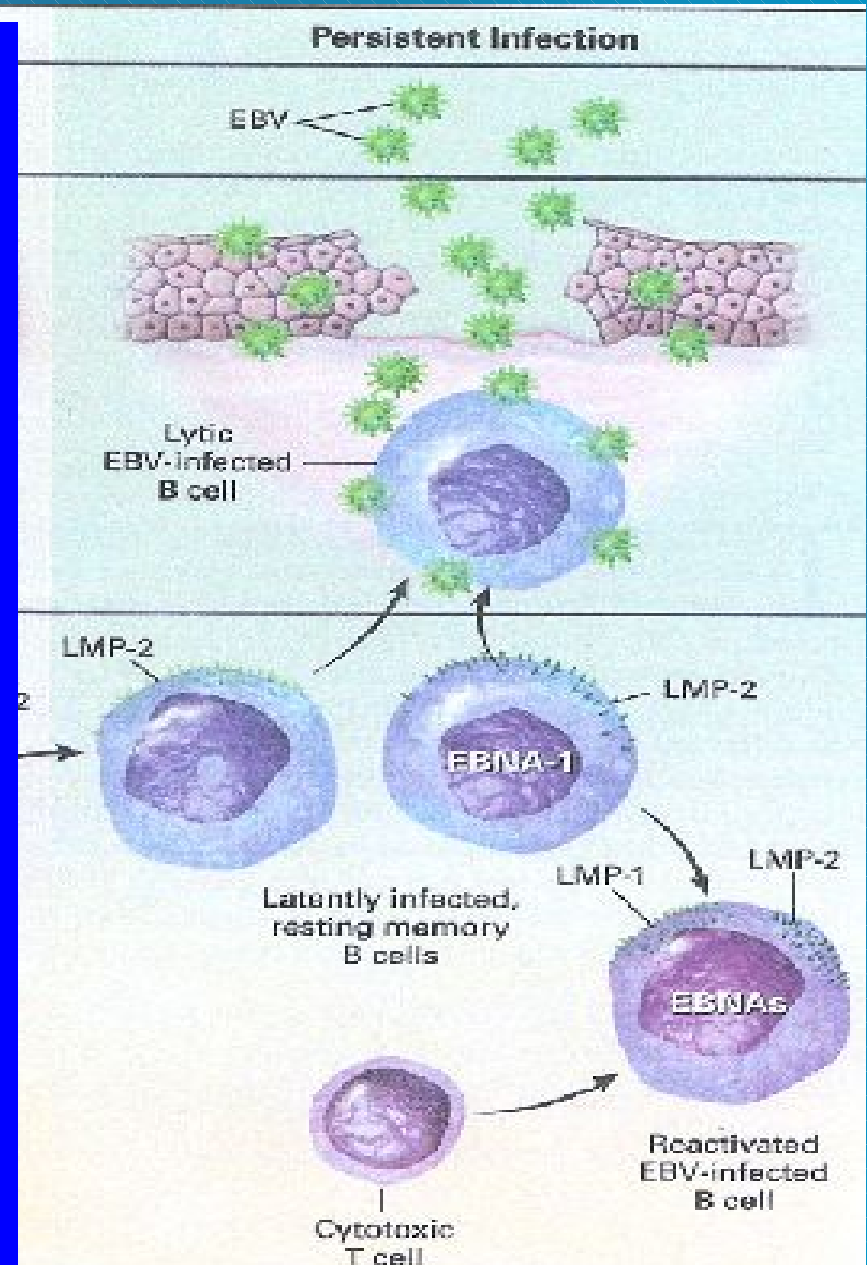


In the oropharynx, EBV directly infects resting B cells or infects epithelial cells, which in turn infect B cells.

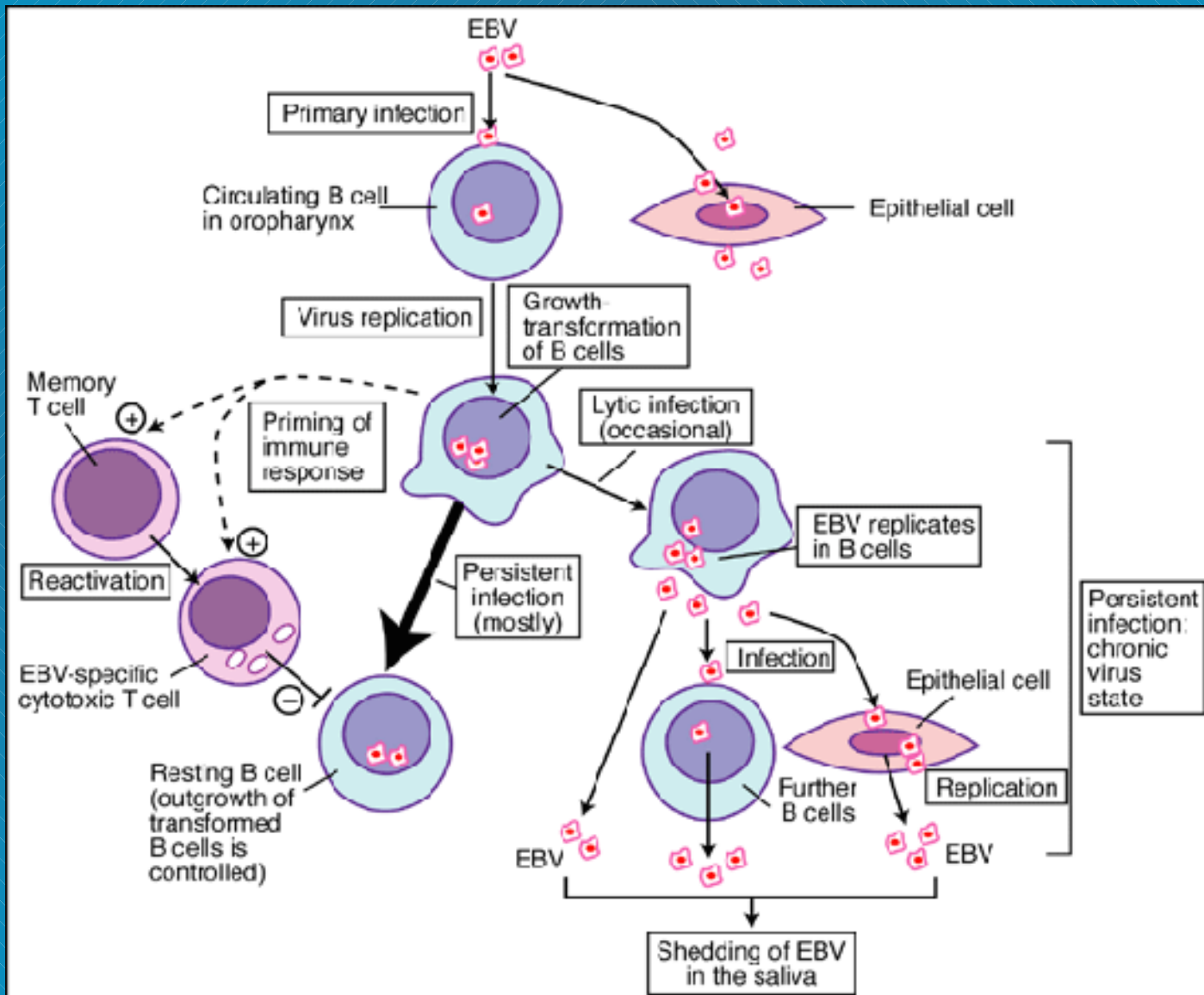
During primary infection, EBV-infected B cells undergo lytic infection with production of virus or express the full complement of latent viral proteins. The latter cells are kept in check by natural killer cells and

# Model of Epstein –Barr Virus (EBV) Infection in Humans

After convalescence, EBV is present in the peripheral blood in latently infected memory B cells that express latent membrane protein (LMP)2 and possibly EBV nuclear antigen (EBNA)1. The latter cells can undergo EBV reactivation and express other latent viral proteins, resulting in their recognition and destruction by cytotoxic T cells. Some latently infected cells undergo lytic replication in the oropharynx, resulting in production of virus with shedding of virus into the saliva or infection of epithelial cells with



# CICLO REPLICATIVO DI EBV



Epstein-Barr virus (EBV) infection in normal healthy virus carriers

# ANATOMIA PATOLOGICA

- **Linfonodi:** Iperplasia follicolare, proliferazione istio-linfomonocitaria
- **Milza:** iperplasia della polpa rossa , congestione, possibilità di emorragie sottocapsulari
- **Tonsille:** intensa proliferazione
- **Fegato:** infiltrazione linfomonocitaria portale, necrosi focale
- **SNC:** modesta infiltrazione mononucleata, emorragie perivascolari, degenerazione neuronale

# Modalità di trasmissione di EBV

- **Saliva: bacio (scuole, collegi, caserme)**
- **Contatto indiretto (stoviglie, giocattoli, premasticamento cibo)**
- **Sangue (emotrasfusioni, interventi a cuore aperto)**

# Periodo di contagiosità

❖ **Persiste per circa 18 mesi nei pzz. che hanno avuto MI**

## *Frequency of Epstein-Barr Virus Shedding*

<b>Poulation Description</b>	<b>Oropharyngeal Shedding Rate (%) (Range)</b>
<b>EBV-seronegatives</b>	<b>0</b>
<b>Seropositive healthy adults</b>	<b>12-25</b>
<b>Solid tumor patients</b>	<b>27</b>
<b>HIV-1 infected individuals</b>	<b>50</b>
<b>Renal transplant recipients</b>	<b>56-70</b>
<b>Infectious mononucleosis patients</b>	<b>50-100</b>
<b>Critically ill leukemia or lymphoma patients</b>	<b>74-92</b>

# Trasmissione e contagiosità

**Agente labile nell'ambiente**



**Elevata diffusione ma bassa contagiosità**

- ❖ Solo il 6% dei pazienti con MI ricorda contatto con caso di MI
- ❖ Epidemie mai confermate in studi rigorosi
- ❖ Possibile diffusione intra-familiare

# Controllo del paziente, dei contatti e dell'ambiente circostante

- ❖ In Italia soggetta a **Notifica** (Classe 5 Malattie Infettive)
- ❖ **Isolamento**: non richiesto
- ❖ **Disinfezione continua**: oggetti contaminati con secrezioni nasali e della gola
- ❖ **Quarantena**: nessuna
- ❖ **Immunizzazione contatti**: non richiesta
- ❖ **Indagine sui contatti e sulle fonti**: non richiesta
- ❖ Misure in caso di epidemia: nessuna
- ❖ Misure in caso di disastro: nessuna
- ❖ Misure internazionali: nessuna



# Clinica della MI

- **50% circa delle forme sono inapparenti**
  - Ratio apparente/inapparente 1:3 fino 3:1 in giovani in età scuola secondaria; 1:10 in reclute militari
- **Triade clinica: febbre-angina faringea-linfoadenopatia**
- **Transitoria comparsa di anticorpi eterofili e permanente di anticorpi specifici**
- **Nel 90% dei casi è causata dal virus Epstein-Barr**
  - Altre cause: CMV, HHV-6, Toxoplasmosi
- **Linfomonocitosi periferica (cellule atipiche: linfociti T attivati)**

# CLINICA

**Incubazione 4-6 settimane (< 15 gg nei bambini)**

- **Inizio improvviso oppure preceduto da alcuni giorni di prodromi (febbre con brivido, malessere, anoressia, mialgie)**
- **Bambini :** **più spesso infezione asintomatica o atipica (rash, neutropenia, polmonite)**
- **Adulti ed anziani:** **forma classica, possibilità di forme gravi**

# CLINICA

- **Febbre:** prevalentemente serotina, della durata di 1-2 settimane
- **Linfoadenopatia:** laterocervicale (posteriore), auricolari, nucali, spesso anche sottomandibolare, ascellare ed inguinale, talvolta profonda; linfonodi teso-elastici, mobili lievemente dolenti
- **Angina:** iperemia faringea, talvolta con essudato e pseudomenbrane; iperplasia tonsillare; petecchie sul palato duro

# Sintomi di mononucleosi infettiva

<b>Sintomo</b>	<b>Percentuale</b>	<b>Range (%)</b>
<b>Angina</b>	<b>82</b>	<b>70-88</b>
<b>Malessere</b>	<b>57</b>	<b>43-76</b>
<b>Cefalea</b>	<b>51</b>	<b>37-55</b>
<b>Anoressia</b>	<b>21</b>	<b>10-27</b>
<b>Mialgie</b>	<b>20</b>	<b>12-22</b>
<b>Brividi</b>	<b>16</b>	<b>9-18</b>
<b>Nausea</b>	<b>12</b>	<b>2-17</b>
<b>Dolore addominale</b>	<b>9</b>	<b>2-14</b>
<b>Tosse</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Vomito</b>	<b>5</b>	<b>5</b>
<b>Artralgie</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

# Segni di mononucleosi infettiva

<b>Segno</b>	<b>Percentuale</b>	<b>Range (%)</b>
<b>Linfoadenopatia</b>	<b>94</b>	<b>93-100</b>
<b>Faringite</b>	<b>84</b>	<b>69-91</b>
<b>Febbre</b>	<b>76</b>	<b>63-100</b>
<b>Splenomegalia</b>	<b>52</b>	<b>50-63</b>
<b>Epatomegalia</b>	<b>12</b>	<b>6-14</b>
<b>Enanatema palatale</b>	<b>11</b>	<b>5-13</b>
<b>Rash cutaneo</b>	<b>10</b>	<b>0-15</b>
<b>Ittero</b>	<b>9</b>	<b>4-10</b>

# RASH CUTANEO DA $\beta$ LATTAMINE IN CORSO DI MI



# ESAMI DI LABORATORIO

## Quadro ematologico

- **Conta totale 10000-20000 mmcc, raramente 30000-50000/mmcc**
- **Linfomonocitosi assoluta e relativa (50-70% nella formula) più evidente nella seconda terza settimana**
- **Linfomonociti atipici (10-30 % del totale): grosse cellule con citoplasma basofilo vacuolizzato e nucleo periferico lobulato**
- **Neutropenia assoluta e relativa, di grado lieve (2000-3000/mmcc)**
- **Piastrinopenia di grado lieve**

# ESAMI DI LABORATORIO

## Indici di funzionalità epatica

Lieve aumento (2-3 volte) di :

- **Transaminasi (80-90%)**
- **LDH**
- **Fosfatasi alcalina**
- **gamma-GT**
- **Bilirubinemia (45%)**



# Anticorpi eterofili

- Descritti originariamente da Paul e Bunnell come agglutinine di eritrociti di montone (anche di eritrociti di cavallo e emolisine di eritrociti di bue)
- Presenti, in qualche momento della storia naturale della malattia, nel 90% dei casi di MI dopo 4 settimane (titolo positivo a 1:40)
  - una comparsa tardiva può associarsi a un decorso prolungato
  - Falsi negativi nella prima settimana 25%, 5-10% nella seconda, 5% nella terza. Bambini <12 aa. più spesso negativi.
- Test commerciali rapidi (Monospot test): rari falsi-positivi (riportati in pzz. con linfomi o epatiti)

## Heterophile Antibodies: Effect of Absorption

Source of Serum	Unabsorbed	After Absorption with:	
		Guinea Pig Kidney	Beef Red Cells
Infectious mononucleosis	++++	+++	0
Serum sickness	+++	0	0
Normal serum (Forssman antibody)	+	0	+

# Antibodies to Epstein-Barr Virus

Antibody specificity	Time of Appearance	% positives in IM	Persistence	Comments
<u>Viral capsid antigens</u>				
IgM VCA	At clinical presentation	100	4-8 wk	Highly sensitive and specific, major diagnostic utility
IgG VCA	At clinical presentation	100	Lifelong	High titer at presentation and lifelong persistence make IgG VCA more useful as epidemiologic tool than in diagnosis of cases
<u>Early antigens (EA)</u>				
Anti-D	peaks at 3-4 wk after onset	70	3-6 mo	Correlated with severe disease; also seen in nasopharyngeal carcinoma
Anti-R	2 wk to several months after onset	Low	2mo to >3yr	Occasionally seen with unusually severe or protracted illness; also seen in African Burkitt's lymphoma
<u>Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA)</u>	3-4 wk after onset	100	Lifelong	Late appearance helpful in diagnosis of heterophile-negative cases
<u>Soluble complement-fixing antigens (anti-S)</u> heterophile-negative	3-4 wk after onset	100	Lifelong	Late appearance helpful in diagnosis of cases

# Diagnosi di MI

Sospetto clinico: soggetto 10-30 anni con faringite, petecchie sul palato, astenia, adenopatia laterocervicale posteriore-auricolare-nucale, marcata adenopatia ascellare o inguinale

- $\geq 20\%$  linfociti atipici  
o
- $\geq 10\%$  linfociti atipici e  $\geq 50\%$  linfociti  
o
- Positività test per anticorpi eterofili

SI



Trattamento sintomatico per MI e test rapido per faringite da GA $\beta$ HS

NO



Test rapido per faringite da GA $\beta$ HS e trattamento sintomatico per MI



Necessario ritorno rapido alle attività sportive o altre urgenze di stabilire la diagnosi ?

NO



Rivalutare a 5-7 gg. e ripetere ricerca anticorpi eterofili (richiedere VCA-IgM se importante confermare la diagnosi)

SI



Richiedere VCA-IgM per escludere MI

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **Epatite virale acuta:** assenza di leucocitosi, linfocitosi atipica  $<10\%$ , ipertransaminasemia spiccata, sierologia specifica
- **Angina batterica:** linfadenopatia locoregionale, assenza di splenomegalia, leucocitosi neutrofila, tampone faringeo, sierologia specifica (TAS), assenza di ipetransaminasemia
- **Infezione retrovirale acuta:** segni di meningite asettica, rash maculopapulare, antigenemia p24 (PCR per HIV-RNA) e successiva sieroconversione per anti HIV

# DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- **Leucemia linfoblastica acuta:** quadro ematologico monomorfo, diatesi emorragica, compromissione generale
- **Mononucleosi da CMV:** assenza di angina, sierologia specifica
- **Toxoplasmosi acuta:** febbre e leucocitosi modeste, assenza di angina, sierologia specifica
- **Rosolia:** rash cutaneo tipico, sierologia specifica

# complicanze della MI

- ❖ **Group A  $\beta$ -hemolytic streptococcal (GA $\beta$ HS) pharyngitis:** differenti percentuali (30%-3%). Prudente ottenere un test rapido per streptococco e utilizzare antibiotico (no amoxi o amp) solo se positivo
- ❖ **Splenomegalia – rottura della milza:** ad indagine ecografica praticamente tutti hanno splenomegalia
  - ❖ Rischio di rottura stimato intorno a 1/1000. Sintomo: dolore addominale → shock
  - ❖ **Eliminare contatti sportivi, attenzione a stipsi e palpazione addome**
  - ❖ Quasi esclusivamente nelle prime tre settimane di malattia
  - ❖ In una revisione di rotture spleniche in 55 atleti, la metà dei casi fu **atraumatica**
  - ❖ **ECO-scan a tre settimane in soggetti selezionati**
- ❖ **Astenia persistente e ipersonnia:** 9-22% (vs 0-6 con infezioni tratto respiratorio superiore) dopo 6 mesi da MI
- ❖ **Chronic Fatigue Syndrome (CFS):** relazione non certa



# Altre complicanze della MI

- ❖ **Anemia emolitica autoimmune**
  - ✓ frequenza 0.5-3%: agglutinine fredde, quasi sempre IgM, presenti in 70-80% dei casi
  - ✓ Compare generalmente alla 2<sup>a</sup> o 3<sup>a</sup> settimana
- ❖ **Nefrite acuta intestiziale**
- ❖ **Rabdiomiolisi**
- ❖ **Miocardite o disturbi conduzione**
- ❖ **Complicazioni neurologiche <1% dei casi e quasi sempre con completo recupero:** Encefalite, Meningite, Paralisi nervi cranici, Mononeuropatie, Sindrome di Guillain-Barré, Neurite retrobulbare
- ❖ **Trombocitopenia, neutropenia, anemia aplastica**
- ❖ **Ostruzione vie aeree superiori**
- ❖ **Polmonite interstiziale**

# Decorsi particolari dell'infezione primaria da EBV

## ❖ Infezione Cronica Attiva da EBV:

- ✓ Molto rara, definita dalla presenza di tre caratteristiche:
  - Malattia grave di durata >6 mesi
  - Evidenza istologica di malattia d'organo come polmonite, epatite, ipoplasia midollare, uveite
  - Dimostrazione di Antigeni di EBV o EBV-DNA nei tessuti (spesso con titoli anticorpali specifici estremamente elevati)

## ❖ Malattia Linfoproliferativa X-linked

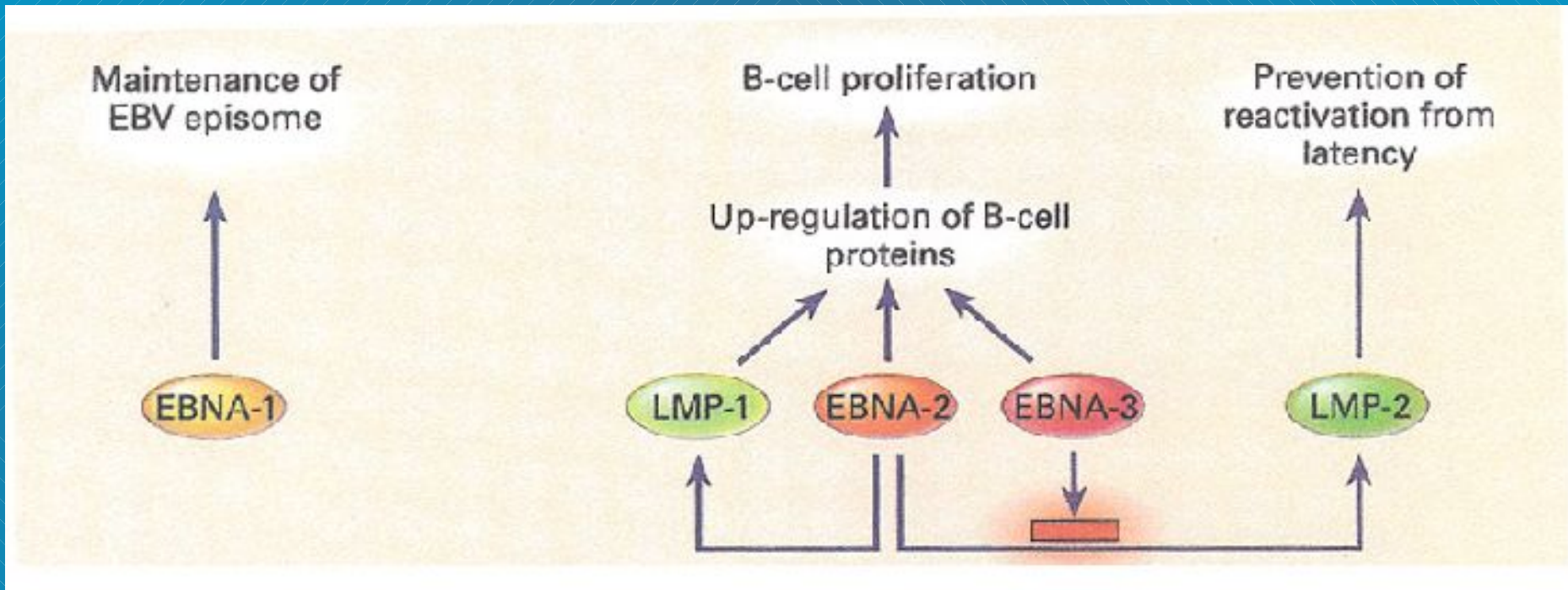
- ✓ Malattia familiare, recessiva, molto rara:
  - Di 161 pzz. iscritti nel registro, 57% morti per MI, 29% hanno acquisito ipogammaglobulinemia, 24 linfomi.



# Terapia MI

- ❖ **Buona idratazione + FANS o paracetamolo**
- ❖ **Aciclovir:** inibisce la replicazione di EBV
  - ❖ Non indicato nella MI
  - ❖ Utile nella leucoplachia orale capelluta
- ❖ **Corticosteroidi:**
  - ❖ Abbreviano durata febbre e angina faringea, tuttavia indicati solo nelle forme complicate (ostruzione alte vie aeree, coinvolgimento cardiaco o neurologico, anemia emolitica acuta)
- ❖ **Aciclovir+corticosteroidi:**
  - ❖ Uno studio placebo-controllato, doppio-cieco, non mostra vantaggi nella forme di MI non complicate (durata malattia o assenza dal lavoro)

# EBV Latency Proteins



**Activities of Selected Epstein –Barr Virus (EBV) Proteins That Are Important for Latent Viral Infection:** EBV nuclear antigen (EBNA)2 up-regulates the expression of latent membrane proteins 1 and 2 (LMP-1 and LMP-2, respectively). EBNA-3 is a set of three proteins: EBNA-3A, EBNA-3B, and EBNA-3C. EBNA-3B and EBNA-3C up-regulate the expression of some B-cell proteins, and all three EBNA-3 proteins inhibit the ability of EBNA-2 to up-regulate the expression of LMP-2.

# Patterns of EBV Latent Infection

## Latency

<u>Type</u>	<u>EBER</u>	<u>EBNA-1</u>	<u>EBNA-2</u>	<u>EBNA-3</u>	<u>LMP-1</u>	<u>LMP-2</u>	<u>Disease</u>
1	+	+	-	-	-	-	BL
4	+	+	-	-	+	+	NPC, HD, PTCL
5	+	+	+	+	+	+	IM, LPD, X-LLPD
Other	+	+/-	-	-	-	+/-	Healthy Carrier

BL=Burkitt's lymphoma; NPC=Nasopharyngeal carcinoma; HD=Hodgkin's Disease; PTCL=peripheral T-cell lymphoma;IM=Infecious mononucleosis; LPD=lymphoproliferative disease; X-LLPD=X-liked limphoproliferative disease

## EBV e HIV

- Soggetti con AIDS hanno 10-20 volte di più linfociti B infettati con EBV rispetto a soggetti sani
- Soggetti HIV+ hanno titoli di anticorpi anti-EBV più elevati e percentuale più elevata di portatori di EBV nelle secrezioni dell'orofaringe, rispetto a soggetti HIV-
- L'infezione acuta da EBV non altera la carica virale di HIV né modifica la progressione dell'infezione da HIV





- Lesioni bianche corrugate della mucosa orale, specialmente dei bordi laterali della lingua (iperplasia epiteliale)
- Diagnosi:
  - Sieropositività nota per HIV (talvolta in trapiantati in terapia immunosoppressiva)
  - Diagnosi definitiva: identificazione di EBV nelle cellule infette (il virus si replica)



**Oral Hairy Leukoplakia**

# Linfomi Non-Hodgkin e HIV

50-60% presentano EBV-DNA nelle cellule tumorali

## ❖ Linfomi tipo-Burkitt:

- spesso prima della comparsa di un immunodeficit grave
- presente riarrangiamento di *c-myc*

## ❖ Linfomi immunoblastici:

- fase avanzata della stato di AIDS
- manca riarrangiamento di *c-myc*
- più spesso EBV-positivi

\* **Linfoma cerebrale:** PCR per EBV-DNA positiva su LCR



**FIGURE 7-4** Non-Hodgkin's lymphoma. Most oral AIDS lymphomas are B-cell lymphoblastic type, often Epstein-Barr virus positive. Oral non-Hodgkin's lymphoma may present as ulcers or firm nodules, as seen on the posterior mandible of this patient. The oral lesions may be the first or only lesions of non-Hodgkin's lymphoma [4].

## Non-Hodgkin's Lymphoma

- Appearance: necrotic, ulcerated or nonulcerated masses, when occurring in the oral cavity
- Diagnosis: biopsy and histologic examination



# Tumori associati a EBV

- ❖ **Carcinoma Nasofaringeo**
- ❖ **Linfoma di Burkitt**
- ❖ **Malattia di Hodgkin**
- ❖ **Malattia linfoproliferativa**
- ❖ **Altri tumori:**
  - **Linfoma nasale a cellule T/NK**
  - **Piotorace associato a linfoma**
  - **Granulomatosi linfomatoide**
  - **Linfoadenopatia angioimmunoblastica**
  - **Linfomi SNC in immunocompetente**
  - **Tumori smooth-muscle in trapiantati**
  - **Carcinoma gastrico**



# Carcinoma Nasofaringeo

- ❖ Diffuso nella Cina meridionale ( $50/10^5$  persone/anno), nel nord dell'Africa, tra gli Esquimesi dell'Alaska)
- ❖ Quasi il 100% delle forme scarsamente differenziate o anaplastiche, contiene il genoma di EBV e esprime sue proteine
- ❖ Presenza di IgA ad elevato titolo anti-proteine strutturali di EBV (screening)

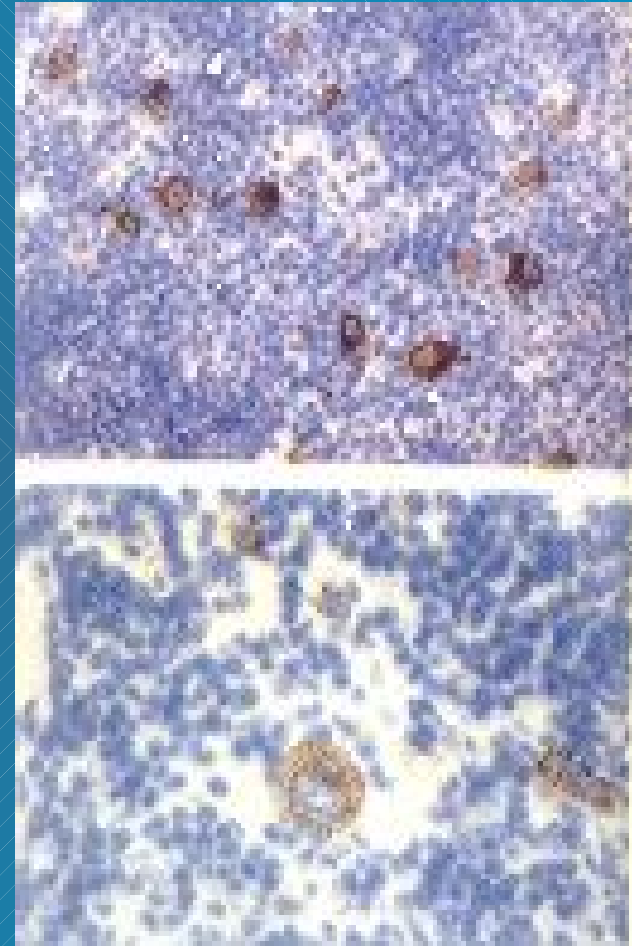
# Linfoma di Burkitt

- ❖ Linfoma a piccole cellule B, alto grado di malignità.
  - ❖ In **Africa equatoriale**, associato a malaria *P.falciparum*, generalmente tumore del volto (mascella), EBV+ nel 90%
  - ❖ In **USA**, generalmente tumore addominale, solo 20% EBV+
  - ❖ In **AIDS**: tumori linonodali
- ❖ Presente sempre la traslocazione dell'oncogene *c-myc*
- ❖ Presenza di anticorpi anti-proteine strutturali di EBV a titolo più elevato della popolazione generale
- ❖ EBV in cellule tumorali (genoma monoclonale), ed esprime solo una proteina di EBV, la EBNA-1
- ❖ Terapia: chemioterapia



# Malattia di Hodgkin

- ❖ EBV+: 60-70% dei casi nei PVS, nel 35-50% dei casi negli USA
- ❖ EBV in cellule di Reed-Sternberg (genoma monoclonale)
- ❖ Più frequente:
  - ❖ bambini dei PVS *vs* bambini dei PS
  - ❖ ispanici *vs* bianchi
  - ❖ giovani uomini *vs* giovani donne
  - ❖ soggetti con immunodeficit *vs* soggetti sani
- ❖ Terapia: Chemioterapia, radioterapia.
- ❖ Presenza di anticorpi anti-proteine strutturali di EBV a titolo più elevato della popolazione generale

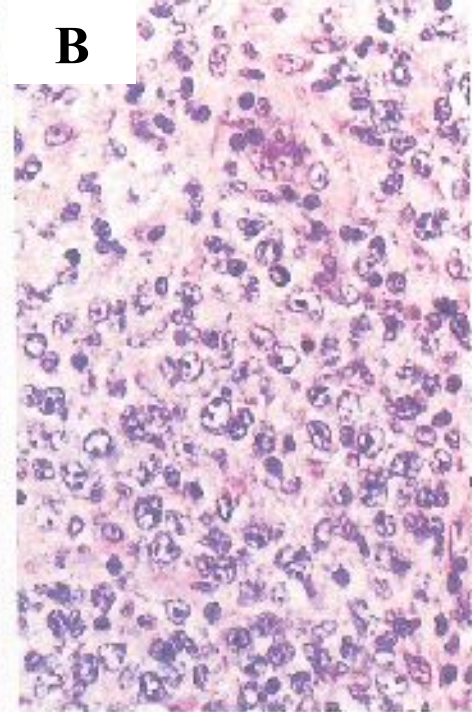
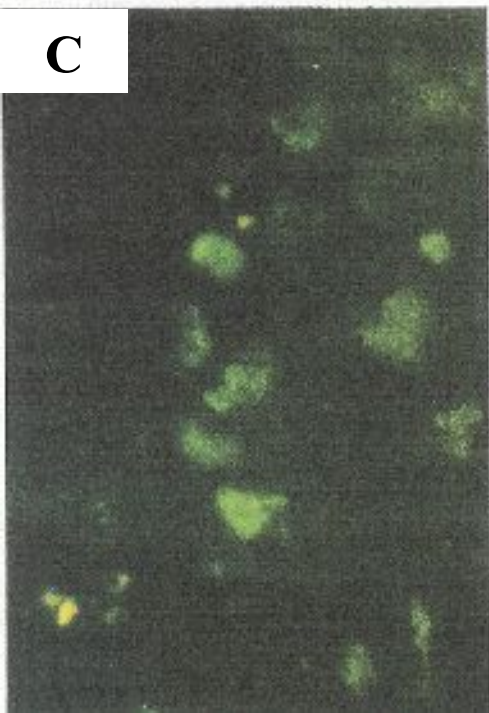
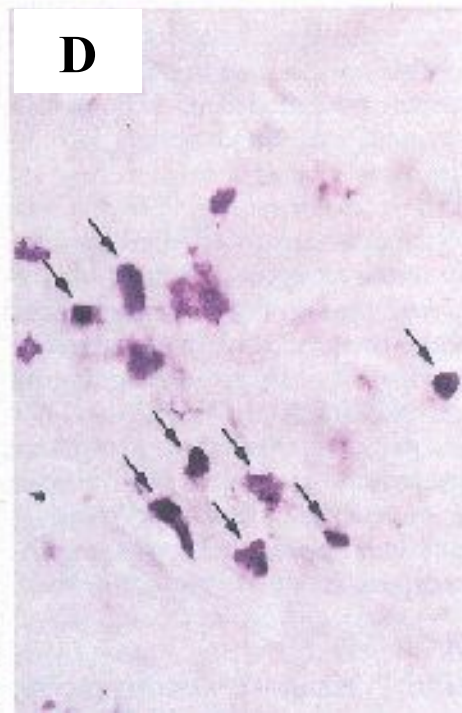


LMP-1 expression

# Malattia linfoproliferativa da EBV

- ❖ Si presenta in soggetti immunodepressi: AIDS, immunodeficienza grave combinata, trapiantati d'organo o di midollo osseo, etc. (Deficit della funzione T-linfocitaria)
- ❖ Si presenta con sintomi di Mononucleosi Infettiva e localizzazione d'organo (proliferazione linfocitaria a livello di: linfonodi, fegato, reni, midollo osseo, SNC, polmone, intestino tenue)
- ❖ Fattori di rischio: infezione primaria da EBV, GVHD, trapianti di midollo con deplezione di linfociti T, sieropositività per CMV
- ❖ Aumento della carica virale per EBV-DNA precede la comparsa della malattia
- ❖ Istologicamente: iperplasia plasmocitica, iperplasia linfociti B, linfoma B, linfoma immunoblastico (mono- oligo- o policlonale)
- ❖ Diagnosi: dimostrazione di EBV-DNA, o EBV-RNA o proteine di EBV su biopsia



**A****B****C****D**

## Pathological Features in a Patient with EBV Lymphoproliferative Disease.

- B)** A magnetic resonance image shows multiple tumor nodules in the brain.
- C)** Biopsy of a perirenal mass from the same patient shows immunoblastic lymphoma.
- D)** Staining of tumor tissue from the patient with monoclonal antibody to EBV nuclear antigen 2 (EBNA-2) shows that most cells express the protein.
- E)** In situ hybridization using an EBV-encoded RNA (EBER) probe shows EBER expression (arrows) in tumor cells.

# Terapia Malattia Linfoproliferativa

- ❖ **Riduzione della immunosoppressione**
- ❖ **Aciclovir: non efficace**
- ❖ **Interferon alfa: uno studio efficace 8/14 ptt.**
- ❖ **Anticorpi monoclonali anti-CD21 e CD24: studio su 58 pzz., efficace nel 61%**
- ❖ **Anticorpi monoclonali anti CD20: studio su 26 pazienti, efficace nel 54%**
- ❖ **Chemioterapia**
- ❖ **Linfociti T con attività citotossica EBV-specifica: efficaci nella prevenzione, nei soggetti sottoposti a trapianto di midollo con deplezione dei linfociti T**

# Bibliografia Raccomandata

- ❖ **Schooley RT. Epstein-Barr Virus (Infectious Mononucleosis). *In* Mandell Douglas and Bennett's Principles of Infectious Disease. Fifth Ed. Churchill Livingstone, USA, 2000. Chapter 128, pg. 1599-1609**
- ❖ **Cohen JI (2000). Epstein-Barr Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 343 (7): 481-92**
- ❖ **Ebell MH (2004) Epstein-Barr Virus Infectious Mononucleosis, *American Family Physician* 70(7): 1279-87**